

Subkliiniline hüpotüreoos

Olga Gusseva¹

Eesti Arst 2019;
98(5):286–290

Saabunud toimetusse:
20.06.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
04.04.2019
Avaldatud internetis:
27.05.2019

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi
sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Olga Gusseva
olga.gusseva@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
subkliiniline hüpotüreoos,
biokeemiline diagnoos,
asendusravi näidustused

Mõiste subkliiniline hüpotüreoos (SH) tähendab seerumi TSH (kilpnääret stimuleeriva hormooni, *thyroid-stimulating hormone*) sisalduse suurenemist türoksiini normaalse taseme juures. SH on biokeemiline diagnoos, seda häiret ei ole võimalik kliinilise pildi alusel diagnoosida, kuigi mõnel patsiendil võivad olla mittespetsiifilised kaebused. See on üsna tavaline leid tervete inimeste rahvastiku-uuringutes. SH esinemissagedus on suurem eakatel inimestel, tõenäoliselt on mõistlik kasutada vanusespetsiifilisi TSH norme. SH tavalisem põhjus on kilpnäärme autoimmuunne haigus, aga see võib olla ka kilpnäärmehaiguse ravi tagajärg. On ka teisi võimalikke põhjusi, näiteks mõnede ravimite kasutamine või mitteendokriinsed haigused. SH võib olla transitoorne, seetõttu soovitatakse diagnoosi kinnitamiseks ning ravi vajalikkuse üle otsustamiseks korduvalt kontrollida kilpnäärme talitlust. On teada, et SH võib mõjutada inimese tervise seisundit, kuid ei ole selge, kas asendusravi vähendab võimalikke riske ning parandab ravitulemusi või mitte. Enamikus ravijuhendites on soovitatud kilpnäärme asendusravi, kui TSH sisaldus on üle 10 mU/l.

Subkliiniline hüpotüreoos ehk SH on biokeemiline diagnoos, mis tähistab kilpnääret stimuleeriva hormooni ehk TSH (*thyroid-stimulating hormone*) sisalduse suurenemist seerumi normaalse vaba türoksiini taseme juures. TSH suurenenud sisaldus on kilpnäärme algava funktsioonihäire tundlik näitaja ning sellel on selge seos vaba türoksiini sisaldusega. SH korral ei pruugi patsiendil olla sümptomeid, kuigi sümptomite esinemist on raske hinnata, eriti nendel patsientidel, kellel on kilpnäärme analüüsid tehtud mittespetsiifiliste kaebuste tõttu (näiteks väsimus) (3, 4, 5).

ESINEMISSAGEDUS

SH on tavaline leid tervete inimeste rahvastiku-uuringutes. Nende uuringute alusel varieerub SH esinemissagedus 4–15%. Esinemissagedus on suurem naistel kui meestel, väiksem afroameerika päritolu, tumedanahalistel inimestel kui valgetel, ning suureneb vanusega (eakatel inimestel 7–26%). Euroopas, kus joodi kasutamine piirkonniti on väga erinev, esineb piisava joodisisaldusega piirkondades SHd sagedamini (1, 2, 4).

Esinemissagedus sõltub TSH normi ülemisest piirist. TSH referentsvahemiku kasutamine otsustamaks, kas üks või teine TSH tulemus on normis või mitte, ei ole nii selge, kui tundub. USAs korraldatud populatsioonipõhise uuringu NHANES III käigus selgus, et TSH keskmine sisaldus

populatsioonis oli 1,39 mU/l (referentsvahemik 0,45–4,12 mU/l). Samal ajal oli selgelt jälgitav vanuse seos TSH väärtustega. TSH keskmine sisaldus ning referentsvahemikud vanuserühmades olid erinevad: 20–29aastastel 1,26 mU/l (0,4–3,56 mU/l); 60–69aastastel 1,67 mU/l (0,49–4,33 mU/l); 70–79aastastel 1,76 mU/l (0,45–5,9 mU/l) ja üle 80aastastel 1,9 mU/l (0,33–7,5 mU/l). Kui TSH normi ülemine piir suureneb inimese vanusega, siis esinemissagedus ei pruugi olla nii suur, kui varem arvati (1, 3).

DIAGNOOSIMINE

Umbes 75%-l SH-patsientidest on TSH sisaldus alla 10 mU/l ning neil ei esine hüpotüreoosi sümptomeid. Osal patsientidest (erinevate allikate järgi kuni 30%-l) võivad aga olla mittespetsiifilised sümptomid, nagu väsimus, kõhukinnisus, kuiv nahk, mäluhäired, lihaskõrvaldus, hääle kähedus, silmade turse (samad sümptomid, mis on iseloomulikud ka manifestsele hüpotüreoosile), ning seetõttu ei ole võimalik kilpnäärme talitluse häiret diagnoosida ainult kliinilise pildi alusel (1, 2, 5).

SH on diagnoositav ainult laboratoorsete testide tulemuste alusel: TSH sisaldus peab olema suurenenud ning FT4 sisaldus normaalne. Seerumi TSH sisaldus on suurenenud, kui see ületab TSH normivahemiku ülemist piiri, mis on enamikul laboritest 4–5 mU/l.

TSH määramist kasutatakse tavaliselt sõeluuringutestina kilpnäärme talitluse häirete puhul. Kui seerumi TSH sisaldus on suurenenud, siis enne SH diagnoosimist tuleb analüüsi korrata koos vaba türoksiini (FT4) määramisega. Seoses sellega, et TSH sisaldus võib olla suurenenud ajutiselt, tuleb diagnoosi kinnitamiseks TSH määramist korrata 1–3 kuu pärast (3).

Kuigi enamik SH-patsientidest on asümp-tomaatilised, tuleb küsida hüpötüreooosi sümptomite kohta, võimaliku hüpertüreooosi või hüpötüreooosi kohta anamneesis, kilpnäärme talitlust mõjutavate ravimite kasutamise kohta. Lisaks tuleb teha patsiendi läbivaatus ja täiendavad uuringud (kilpnäärmevastaste autoantikehade sisalduse kontroll, kilpnäärme ultraheliuuring) kilpnäärme talitluse häire põhjuse täpsustamiseks (3).

Tõenäoliselt oleks mõistlik lisada kilpnäärmehaiguse olemasolu SH diagnostiliste kriteeriumide hulka, kuid ideaalis tuleks välistada kilpnäärmehaigusega mitte-seotud põhjused. Seda enam, et see aitab vastu võtta raviotsuseid: kui TSH muutus ei ole seotud kilpnäärmehaigusega, siis on vähetõenäoline, et patsiendile toob asendusravi kasu. Seetõttu soovitatakse mitte kontrollida kilpnäärme talitlust raskes seisundis olevatel patsientidel, kui ei ole kindlaid viiteid kilpnäärmehaigusele (nt bradükardia/tahhükardia, hüpothermia, hüponatreemia või anamneesis kilpnäärme talitlust mõjutavate ravimite kasutamine, kilpnäärmeoperatsioon või radiojoodravi). Kui aga jääb kahtlus kilpnäärme haiguse suhtes, ei piisa kilpnäärme funktsiooni hindamiseks ainult TSH sisalduse kontrollist (3).

PÕHJUSED

SH on biokeemiline diagnoos ning see ei tähenda sajabrotsendilist seotust kilpnäärmehaigusega. Kuigi paljudel juhtudel on tegemist kilpnäärmehaigusega või kilpnäärmehaiguse ravi tulemusega, võivad samad biokeemilised muutused esineda ka teiste seisundite korral. Mõnikord võib tegemist olla hüpotalamuse-hüpofüüsi-kilpnäärme telje regulatsioonihäirega. Näiteks võib TSH veidi suurenenud sisaldus ülekaalulistel patsientidel normaliseeruda, kui kehakaalu vähendada (TSH sisalduse suurenemine on seotud leptiinisalduse kasvuga ning väheneb kehakaalu vähenemise järel, nt

Tabel 1. Subkliinilise hüpötüreooosi peamised põhjused (1)

Krooniline autoimmuunne türeoidiit, mille riskitegurid on kilpnäärme autoimmuunse haiguse esinemine perekonnas, teiste autoimmuunsete haiguste esinemine patsiendil või patsiendi perekonnas, Downi sündroom, Turneri sündroom

TSH sisalduse suurenemine allaägeda, rasedusjärgse türeoidiidi korral (tavaliselt on see mööduv, kuid mitte alati)

Kilpnäärme kahjustus erinevatel põhjustel: osaline türeoidiektoomia või teised kaelaoperatsioonid, radiojoodravi, pea ja kaela piirkonna väliskiiritusravi

Hüpötüreooosi mitteadekvaatne ravi: mitteadekvaatne annus, ravirežiimi mittevastavus nõuetele

T4 suurenenud kliirens (juhtudel kui patsient kasutab fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali vms), malabsorptsioon

Ravimite koostoided, nt rauda, kaltsiumi sisaldavad ravimid, kolestüramiin, sojatooted, kuidained

Kilpnäärme infiltratsioon, mida võivad põhjustada amüloidoos, sarkoidoos, hemokromatoos, Riedeli türeoidiit, tsüstinoos, AIDS, kilpnäärme lümfoom

Kasutatavate ravimite toime (ravimid on esitatud tabelis 2)

TSH retseptori geeni mutatsioonid, G- α geeni mutatsioonid, kilpnäärmehormooni resistentsus

Toksilised ained, tööstuslikud ja keskkonnategurid

TSH – kilpnääret stimuleeriv hormoon, AIDS – *acquired immune deficiency syndrome*

bariaatrilise operatsiooni järel). Puuduvad tõendid, et selles olukorras oleks kasu kilpnäärme asendusravist (3).

SH põhjused on valdavalt samad, mis hüpötüreooosi puhul (vt tabel 1). Enamikul patsientidest on tegemist kroonilise autoimmuunse türeoidiidiga. Kuni 20%-l juhtudest võib seerumis kilpnäärme peroksüdaasi vastaste (TPO IgG) ja türeoglobuliinivastaste (Tg IgG) autoantikehade tase jääda normi piiresse ning neil patsientidel võib kilpnäärme ultraheliuuring aidata tuvastada võimalikku autoimmuunset protsessi. Teised sagedasemad SH põhjused on eelnenud Gravesi tõbi ning radiojoodravi või türeostaatiline ravi; kilpnäärme osaline reseksioon; eelnev väliskiiritusravi Hodgkini lümfoomi, leukeemia või ajukasvajate tõttu ning kilpnäärme talitlust mõjutavad ravimid (vt tabel 2) (1, 3).

Kaasuvate raskete haiguste korral võib kilpnäärme talitlust olla keeruline hinnata, eriti intensiivravi vajavatel patsientidel. Paljudel nendest esineb kõrvalekaldeid nii türoksiini ja triojoortüroniini kui ka TSH analüüsides (transitoorselt madal T3 tase, transitoorselt madal T4 tase, transitoorne tsentraalne hüpötüreooos). Võimalik, et raskes üldseisundis patsientidel esinevad muutused on kaitsva mehhanismiga ning pidurdavad üleliigse koe katabolismi. Samuti

võivad need muutused olla põhjustatud kilpnäärmehormoonide ja TSH metabolismi häirest, kilpnäärmehormoonide transportvalkude sisalduse muutustest, teiste hormoonide taseme tõusust (nt glükokortikosteroidid).

Hospitaliseeritud patsiendid vajavad sageli ravimeid, mis võivad mõjutada kilpnäärme talitlust või kilpnäärme testide tulemusi (dopamiin, glükokortikosteroidid, furosemiid, mittesteroidsed põletikuvastased ained, hepariin, antikonvulsandid) (vt tabel 2). Kilpnäärmetestide kõrvalekaldeid võib põhjustada hepatiit, hepatoom, äge

vahelduv porfüüria, nefrootiline sündroom, akromegaalia, Cushingi sündroom, neerupealiste koore puudulikkus, äge psühhoos, depressioon. Sellistel patsientidel on kilpnäärme asendusravi vähetõhus ja mõnikord isegi kahjulik (6).

Mõnedel patsientidel esineb ajutist seerumi TSH sisalduse suurenemist (kuni 20 mU/l) teiste haiguste paranemise faasis (TSH ajutiselt suurenenud sisaldus järgneb TSH supressiooni perioodile). Vaid vähestel neist kujuneb hiljem hüpotüreooos. Nendel, kellel TSH sisaldus oli üle 20 mU/l, jääb hüpotüreooos tavaliselt püsima (3).

Tabel 2. Ravimid, mis võivad põhjustada hüpotüreooosi, hüpertüreooosi või muutusi kilpnäärme testide tulemustes (1)

| Hüpotüreooosi põhjustavad ravimid | |
|--|--|
| Kilpnäärmehormooni sünteesi ja/või vabanemise inhibeerimine | tioonamiidid, liitium, perkloraat, aminogluteetemiid, talidomiid, sulfoonamiidid, jood, joodi sisaldavad ravimid (amiodaroon, radioloogilised kontrastained, rögalahtistid, nt guaifenesiin), vetikatabletid, kaaliumjodiidi lahus, lokaalsed antiseptikumid |
| T4 vähenenud imendumine | kolestüramiin, kolestüpool, kolesevelaam, alumiiniumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat, sukralfaas, raudsulfaat, raloksifeen, omeprasool, lansoprasool ja võimalik, et teised happe sekretsiooni pärssivad ravimid, selemeviir, lantaani karbonaat, kroon |
| Immuunsüsteemi düsregulatsioon | alfainterferoon, interleukiin 2, iplimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab |
| TSH supressioon | dopamiin |
| Võimalik destruktiivne türeoidiit | sunitiniib |
| Suurenenud 3. tüüpi dejodeerimine | sorafeniib |
| T4 suurenenud kliirens ja TSH supressioon | beksaroteen |
| Hüpertüreooosi põhjustavad ravimid | |
| Kilpnäärmehormooni sünteesi ja/või vabanemise stimulatsioon | jood, amiodaroon |
| Immuunsüsteemi düsregulatsioon | alfainterferoon, interleukiin 2, iplimumab, alemtuzumab, pembrolizumab |
| Ravimid, mis põhjustavad kilpnäärme talitlust iseloomustavate näitajate muutusi ilma kilpnäärme talitluse häireta | |
| Seerumi TBG madal tase | androgeenid, danasool, glükokortikoidid, nikotiinhape, l-asparaginaas |
| Seerumi TBG kõrge tase | östrogeenid, tamoksifeen, raloksifeen, metadoon, 5-fluouratsiil, klofibraat, heroiin, mitotaan |
| Vähenenud T4 seondumine türoksiini siduva globuliiniga | salitsülaadid, furosemiid, hepariin (vabade rasvhapete kaudu), mõned mittesteroidsed põletikuvastased ained |
| T4 suurenenud kliirens | fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, fenobarbitaal |
| TSH sekretsiooni supressioon | dobutamiin, glükokortikoidid, oktreotiid |
| T4 konversioonihäire T3-ks | amiodaroon, glükokortikoidid, peroraalse koletsüstograafia kontrastained (nt jopaanhape), propüülthiouratsiil, propanolool, nadolool |

TSH – kilpnääret stimuleeriv hormoon, TBG – *thyroxine-binding globulin*, T4 – türoksiin, T3 – trijoodtüroniin

LOOMULIK KULG

Märkimisväärsel osal SHga patsientidest areneb välja manifestne hüpotüreosis. Prospektiivsetes uuringutes varieerub umbes 10–20aastase jälgimisperioodi puhul hüpotüreosisi kumulatiivne esinemissagedus 33–55%. SH iga-aastane progressioon manifestse hüpotüreosisi staadiumisse on umbes 2–4% (6). Progresseerumise risk on seotud TSH esialgse kontsentratsiooniga: manifestse hüpotüreosisi risk on suurenenud, kui TSH väärtused on üle 12–15 mU/l. Oluline on seejuures subkliinilise hüpotüreosisi tekkepõhjus: progresseerumise risk on suurem nendel, kellel on teada kilpnäärme autoimmuunne haigus või kes on saanud radiojoodravi, suures annuses väliskiiritusravi või kasutanud krooniliselt liitiumi. Kilpnäärme talitlus kipub olema stabiilsem nendel, kellel on kilpnäärme operatsioon tehtud mitte türeotoksikoosi tõttu, vaid teistel põhjustel, või kes on saanud lapseas väliskiiritusravi mitte-onkoloogilistel põhjustel.

Subkliinilise hüpotüreosisi korral on võimalik ka kilpnäärme talitluse taastumine. Seerumi TSH normaliseerumine on tõenäolisem kahe esimese jälgimisaasta jooksul patsientidel, kellel ei esine kilpnäärmehormoonide autoantikehi ning TSH sisaldus on väiksem kui 10 mU/l (1, 2, 4, 5).

RISKID

Hüpotüreosis on seotud kardiovaskulaarsete haiguste riski suurenemisega. Subkliinilise hüpotüreosisi riskide hindamiseks on tehtud mitmeid retrospektiivseid ja prospektiivseid kohort- ja läbilõikelisi vaatlusuuringuid, kuid nende tulemused on vasturääkivad, kuna erinevad nii patsiendirühmad kui ka uuringute ülesehitus.

Mõnedes, kuid mitte kõigis jälgimisuuringutes on leitud südame isheemiatõve ja südamepuudulikkuse riski suurenemist. Riski suurenemine oli kliiniliselt oluline, kui TSH väärtused olid üle 10 mU/l, ning ei sõltunud patsiendi vanusest, soost, eelnevast kardiovaskulaarhaigusest või TPO autoantikehade olemasolust.

Üldiselt ei ole leitud seost SH ning peaauguinfarkti tekke vahel, kuid 17 prospektiivse kohortuuringu analüüs (47 573 täiskasvanud patsienti, nendest 3451 SH-patsienti) näitas peaauguinfarkti riski suurenemist 18–49aastaste vanuserühmas (riskitiheduste suhe (HR) 3,32, 95% usaldusvahemik (uv)

1,25–8,80) ja fataalse peaauguinfarkti riski suurenemist 18–49aastaste (HR 4,22, 95% uv 1,08–16,55) ja 50–64aastaste (HR 2,86, 95% uv 1,31–6,26) vanuserühmades. 65–79aastaste vanuserühmas või üle 80aastatel riski suurenemist ei leitud.

Lisaks on uuringutes näidatud seost suuremate TSH väärtuse ning üld- ja LDL-kolesterooli sisalduse suurenemise vahel. SH oli seotud ka teiste kardiovaskulaarsete riskiteguritega, näiteks põletikunäitajate, vaskulaarse reaktiivsuse, endoteeli toimimise ja karotiidarterite *intima media* paksusega (1).

On uuringuid, mis viitavad SH võimalikule seosele psühhiaatriliste haigustega (depressioon, ärevushäire või kognitiivsete võimete halvenemine), kuid teised uuringud seda seost ei kinnita. Samuti on kirjeldatud võimalikku seost SH ning Alzheimeri tõve riski suurenemise (naistel), sapikivitõve (Oddi sfinkteri funktsiooni häire tõttu) ja mittealkohoolse maksasteatoosi vahel (1).

RAVI

Kõige olulisem kliiniline küsimus SH korral on, kas need inimesed vajavad asendusravi kilpnäärmehormooniga. Vaatamata sellele, et on andmeid kilpnäärme asendusravi positiivse mõju kohta teatud kardiovaskulaarsetele riskiteguritele (sh põletikunäitajad, veresoonte silelihaskoe proliferatsioon, vaskulaarne reaktiivsus, südamevatsakese funktsioon, endoteeli toimimine, unearterite *intima media* paksus), ei ole need andmed kardiovaskulaarsündmuste vähenemise kohta veenvad.

Kilpnäärmehormoonide asendusravi toime lipiidide sisaldusele ei ole selge (eriti TSH algväärtuse korral alla 10 mU/l): puudub oluline toime üldkolesterooli, HDL-kolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide, apolipoproteiin A ja apolipoproteiin B või lipoproteiini väärtustele. Samuti ei ole selge türoksiini üleannustamisega seotud risk kardiovaskulaarsüsteemile (kodade virvendusarütmia) ja osteoporoosi progresseerumisele (luumurrud), eriti vanemaelistel patsientidel (1, 5). Kuigi järjest rohkem on tõendeid SH võimalikust kahjulikust mõjust tervisele, ei ole piisavalt infot selle kohta, et eutüreosisi taastamine parandaks oluliselt mõnda tervisetulemit (3, 4, 5).

Haiguse loomulikku kulgu arvestades soovitatatakse alustada asendusravi neil patsientidel, kelle TSH sisaldus on suurem

kui 10 mU/l. TSH väärtuse 4,5–10 mU/l juures on asendusravi alustamise vajadus küsitav, sest juhuslikustatud kliinilised uuringute tulemused pole näidanud, et sellest oleks kindlat kasu (5).

Hüpotüreooosi sümptomite paranemise kohta on vastuolulised andmed, kuna kilpnäärme asendusravi tõhususe andmed on ebapiisavad ja ka uuritavate rühmad on tõenäoliselt olnud erinevad (vanus, TSH sisaldus, kilpnäärmevastaste autoantikehade olemasolu, varasem kilpnäärme haigus anamneesis). Tundub, et ravi on väheefektiivne, kui algne TSH väärtus on alla 10 mU/l. Samuti ei ole oodata sellise TSH algväärtuse korral elukvaliteedi, depressiooni ja kognitiivse funktsiooni kliiniliselt olulist paranemist (4). 2013. aasta Euroopa kilpnäärmeassotsiatsiooni ravijuhendis on soovitatud kasutada vanusespetsiifilisi TSH norme ning jälgimist ajas (*wait and see*), enne kui määrata levotüroksiini eakatele, 80aastastele ja vanematele inimestele, kellel seerumi TSH sisaldus on alla 10 mU/l (8).

Kilpnäärmehormoonide kasutamine ei ole näidustatud hüpotüreooosi võimalike ilmingute (nt depressioon, ülekaalulisus, urtikaaria) ning kilpnäärme normaalse talitluse korral. Kilpnäärme asendusravi on näidustatud ainult patsientidele, kellel on kõrvalekalded kilpnäärme analüüside tulemustes (4).

Kilpnäärme asendusraviks kasutatakse levotüroksiini tablette. Algusannus sõltub patsiendi TSH väärtustest, vanusest, kaasuvatest haigustest, eriti südamehaigustest. Tavaliselt on SH korral sobiv algannus 50 µg L-türoksiini päevas.

Ravi eesmärk on normaliseerida seerumi TSH sisaldus: enamikul täiskasvanud patsientidest on TSH sisaldus normi alumises vahemikus (0,4–2,5 mU/l), üle 70aastastel patsientidel võib see olla ka suurem (1–5 mU/l) (8). Seerumi TSH sisaldust tuleb kontrollida umbes 6 nädalat pärast ravi alustamist, ja kui ravi eesmärk ei ole saavutatud, tuleb suurendada türoksiini doosi 25 µg võrra. Kui TSH sisaldus on liiga väike, siis tuleb türoksiini doosi vähendada 25 µg võrra. Uus kontroll on vajalik 6 nädala pärast. Sobiva raviannuse korral on TSH kontrolltestimine vajalik 1 kord aastas (4).

Neil patsientidel, kellel vereanalüüsis on leitud subkliiniline hüpotüreooos, aga kellel ei ole asendusravi alustatud, on näidustatud kilpnäärme talitluse kontroll (TSH, fT4)

poole aasta möödudes, ning kui TSH on stabiilne, siis edaspidi 1 kord aastas.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor kinnitab, et tal pole huvide konflikti seoses artikliga.

SUMMARY

Subclinical hypothyroidism

Olga Gusseva¹

Subclinical hypothyroidism (SH) is defined as an elevated serum TSH level in presence of normal thyroxine level. SH is a biochemical diagnosis, i.e. it is not possible to diagnose this disorder clinically, although some patients may have non-specific complaints. It is a frequent thyroid disorder even among a healthy population. The prevalence of SH is higher in older people, so it is probably reasonable to use age-specific TSH ranges. The common causes of SH are thyroid autoimmunity or treatment for thyroid disease, however, there are numerous other possible reasons (drug use, endocrine and non-endocrine diseases). As SH may be transient, it is recommended to repeat measurement of the thyroid function in order to confirm the diagnosis and to decide if treatment is needed. It is known that SH may have a negative impact on the state of health, but it is not clear if thyroid hormone substitution can eliminate possible risks and improve the results of treatment. The majority of guidelines recommend thyroid hormone substitution in case TSH level is > 10 mU/l.

KIRJANDUS/ REFERENCES

1. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?search=subclinical%20hypothyroidism%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~79&usage_type=default&display_rank=1.
2. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585–90.
3. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J* 2015;4:143–8.
4. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid. *Clinical Endocrinology*, 2015. doi: 10.1111/cen.12824.
5. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556–65.
6. Ross DS. Thyroid function in nonthyroidal illness. https://www.uptodate.com/contents/thyroid-function-in-nonthyroidal-illness?search=thyroid%20function%20in%20nonthyroidal%20illness&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
7. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–28.
8. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534–44.

¹ Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Olga Gusseva
olga.gusseva@kliinikum.ee

Keywords:
subclinical hypothyroidism,
concept, biochemical
diagnosis, indications for
replacement therapy